

Нестероидные противовоспалительные препараты как первая ступень при лечении скелетно-мышечной боли

Каратеев А.Е., Мисиюк А.С.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Контроль боли — принципиальная задача при ведении пациентов, страдающих болезнями опорно-двигательного аппарата. Анальгетическая терапия занимает важнейшее положение при лечении таких распространенных заболеваний, как остеоартроз, неспецифическая боль в спине, ревматическая патология околоуставных мягких тканей. Развитие и хронизация боли при этих состояниях определяется единым патогенетическим механизмом, ключевым звеном которого следует считать воспаление. Это диктует необходимость применения противовоспалительных средств, прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При использовании НПВП обязательно следует учитывать риск нежелательных реакций, а выбор конкретного лекарства следует основывать на соотношении эффективности и безопасности. Одним из наиболее сбалансированных в этом плане НПВП по праву может считаться ацеклофенак. Представлен обзор данных литературы о применении этого препарата, включая наиболее крупные клинические и эпидемиологические исследования.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; скелетно-мышечная боль; патогенез; анальгетическая терапия; ацеклофенак.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarateev@rambler.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Мисиюк АС. Нестероидные противовоспалительные препараты как первая ступень при лечении скелетно-мышечной боли. Современная ревматология. 2015;9(3):61–69.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the first step in treating musculoskeletal pain

Karateev A.E., Misiyuk A.S.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Pain control is a fundamental task in the management of patients with locomotor diseases. Analgesic therapy holds the most important position in treating common diseases, such as osteoarthritis, nonspecific spinal pain, and rheumatic diseases of juxtaarticular soft tissues. Pain development and chronization in these conditions are determined by a uniform pathogenetic mechanism, the key component of which should be considered to be inflammation. This necessitates the use of antiinflammatory drugs, first of all, nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). When the latter are used, the risk of their adverse reactions should be necessarily taken into account and the choice of a specific drug should be based on an efficacy-safety ratio. Aceclofenac may be legally regarded as one of the most balanced NSAIDs in this respect. The paper reviews the data available in the literature on the use of this drug, including the largest clinical and epidemiological studies.

Keywords: nonsteroidal antiinflammatory drugs; musculoskeletal pain; pathogenesis; analgesic therapy; aceclofenac.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarateev@rambler.ru

For reference: Karateev AE, Misiyuk AS. Nonsteroidal antiinflammatory drugs as the first step in treating musculoskeletal pain. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):61–69.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-61-69>

Заболевания и патологические состояния, характеризующиеся возникновением скелетно-мышечной боли (СМБ), представляют собой одну из главных проблем современной медицины и общества. Эта патология — причина страданий и нарушения социальной адаптации для миллионов жителей планеты, одна из наиболее частых причин потери трудоспособности, как кратковременной, так и стойкой, и значительное бремя для общества и государства, связанное с колоссальными затратами на диагностику, терапию и реабилитацию пациентов [1–3].

В нашей стране по числу дней временной нетрудоспособности болезни костно-мышечной системы занимают 3-е место после болезней органов дыхания и

травм/отравлений. Хронические болезни суставов и позвоночника являются важнейшей причиной инвалидизации, уступая по этому показателю лишь кардиоваскулярной и онкологической патологии. По данным за 2012–2013 гг., число пациентов с нозологическими формами, относящимися к XIII классу МКБ, составило 16,5 млн, увеличившись в 2000-е годы на 30% [4, 5].

Пациенты, страдающие СМБ, составляют важнейший контингент лиц, обращающихся к врачам общего профиля и представителям отдельных медицинских специальностей. По данным анкетирования 2102 врачей в России и странах СНГ, проведенного в исследовании КОРОНА-2, на приеме у ревматологов на этих пациентов приходится более 90%, у нев-

рологов — 54,2%, у травматологов — 60,0%, у врачей общего профиля — 34,3% [6].

К основным нозологическим формам, сопровождающимся СМБ, относятся неспецифическая боль в спине (НБС), остеоартроз (ОА) и ревматическая патология около-суставных мягких тканей (РПОМТ) — тендиниты, бурситы, теносиновиты разной локализации. Эти заболевания широко распространены в современной популяции, и их терапией занимаются врачи многих медицинских специальностей — терапевты, ревматологи, неврологи, травматологи-ортопеды и физиотерапевты.

К сожалению, патогенетическое лечение НБС, ОА и РПОМТ не разработано. Поэтому контроль СМБ становится главным направлением терапии этих заболеваний. Очень важно, что СМБ (независимо от этиологии) обусловлена едиными патогенетическими закономерностями, определяющими ее появление и переход в хроническое состояние [1, 7, 8]. Так, в патогенезе СМБ всегда присутствуют элементы воспалительного процесса, в том числе протекающего субклинически, нарушение функции и повреждение связочного аппарата, стойкий гипертонус мышц, нарушения биомеханики, недостаточность антиноцицептивных механизмов и признаки периферической и центральной сенситизации. Этим объясняется то, что для лечения СМБ, независимо от ее этиологии, используется единый спектр лекарственных средств: парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды, миорелаксанты, локальное введение глюкокортикоидов (ГК), средства, снижающие проявления центральной сенситизации (антидепрессанты, габапентиноиды) [9, 10].

И все же единого подхода к терапии СМБ, не существует, хотя необходимость его разработки явно назрела. Врачи разных специальностей часто имеют свое представление о лечении СМБ, поэтому нередко приходится видеть серьезные расхождения в тактике лечения пациентов с этой патологией. Так, часть специалистов предпочитают использовать «интервенционную» технику (различные локальные инъекции, «блокады»), другие прибегают к системному назначению лекарств, третьи убеждены в эффективности нетрадиционных методов (мануальная терапия, акупунктура, гомеопатия и т. д.).

Отсутствие четких представлений о «точках приложения» препаратов с разным механизмом действия определяет «эмпирический» подход к проведению анальгетической терапии. При этом некоторые врачи ограничиваются назначением одного типа анальгетиков (чаще всего НПВП), другие сразу рекомендуют комплекс препаратов, включая НПВП, миорелаксанты, «хондропротекторы», локальное введение ГК и гиалуроновой кислоты и т. д. Такая практика может приводить к недостаточной эффективности терапии и в то же время — к неоправданным затратам и повышению риска лекарственных осложнений.

Нужно учесть, что подавляющее большинство пациентов с СМБ вынуждены обращаться не к «узким специалистам», а к врачам общей практики, которые имеют минимум времени для решения вопроса о выборе лечения. *Для врачей общей практики особенно важно иметь четкий алгоритм проведения терапии СМБ, основанный на едином понимании патогенеза этого страдания и едином подходе к его лечению.* На необходимость комплексного подхода и взаимодействия врачей разных специальностей при лечении СМБ указывают ведущие мировые эксперты, что нашло отражение в международных рекомендациях по лечению больных ОА и НБС [11–13].

При НБС, ОА и РПОМТ точная диагностика, основанная на инструментальных методах (рентгенография, магнитно-резонансная томография — МРТ, компьютерная томография — КТ и др.), не оказывает существенного влияния на выбор консервативной терапии. Это связано с отсутствием четкой корреляции между характером структурных изменений и выраженностью боли [14]. Серия клинических и наблюдательных исследований показывает отсутствие различий в результатах лечения НБС, которое назначалось на основании «точной» инструментальной диагностики или только после физикального осмотра [15]. Так, J. Jarvik и соавт. [16] оценивали результаты лечения у 5239 больных старше 65 лет с НБС без радикулопатии в зависимости от диагностических действий. Из этих пациентов 1174 была выполнена рентгенография, 349 — МРТ или КТ. Через 12 мес наблюдения значение по шкале Роланда — Морриса для лиц, которым перед назначением лечения проводили рентгенографию, составило 8,54, а для тех, кому такое исследование не проводили, — 8,74; для проходивших МРТ/КТ — 9,8, для не проходивших — 10,5.

Поэтому лечение СМБ следует начинать как можно раньше, не теряя времени на инструментальную диагностику. При этом следует помнить, что симптоматическое лечение СМБ не заменяет патогенетическую терапию основного заболевания. Купирование боли должно проводиться параллельно с обследованием, если оно необходимо.

Согласно современным представлениям, воспаление выступает в роли универсального механизма развития острой и хронической боли. Именно воспаление ответственно за постоянную стимуляцию и повышенный тонус (сенситизацию) периферических болевых рецепторов в области патологического процесса [1, 8, 9].

При НБС воспаление сопровождается повреждением элементов мышечного и связочного аппарата позвоночного столба, вызванного местным перенапряжением и растяжением, обусловленным в свою очередь биомеханическими нарушениями. Системная воспалительная активность для НБС нетипична. Тем не менее на роль воспаления указывают сохранение болевых ощущений и в состоянии покоя, которое может отмечаться в периоды обострения, а также некоторое уменьшение боли после разминочных упражнений. Анализ биологического материала, взятого непосредственно из структур, вовлеченных в патологический процесс (например, при операции), отчетливо указывает на признаки воспалительной реакции [17, 18]. Серьезным аргументом в пользу роли воспаления является хороший эффект противовоспалительных препаратов (НПВП и ГК), который нередко отмечается при лечении острой и хронической НБС.

Воспаление имеет ведущее значение и в формировании стойких болевых ощущений, связанных с ОА и РПОМТ. При ОА крупных суставов, даже при отсутствии выраженного синовита, морфологически практически всегда обнаруживается субклиническое воспаление, сопровождающееся продукцией интерлейкина (ИЛ) 1 и 6, фактора некроза опухоли (ФНО) α , экспрессией циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и активным синтезом простагландинов (ПГ) [19–21]. Эти биологически активные субстанции, помимо активации и сенситизации болевых рецепторов, способствуют развитию неоваскуляризации и «прорастанию» в синовию и хрящ новообразованных нервных волокон, резко повышая чувствительность пораженной ткани к болевым и неболевым стимулам [19–21].

Роль мышечного спазма в патогенезе НБС несомненна; многие эксперты, обсуждая причины развития этого страдания, придают большое значение формированию «порочного круга»: боль — развитие защитного гипертонуса паравертебральных мышц — боль. Мышечные волокна в этом случае сами становятся источником ноцицептивной стимуляции [1, 22–24]. Ряд экспертов допускает участие мышечного гипертонуса в развитии боли при ОА крупных суставов, в частности при гонартрозе. Так, у многих пациентов с гонартрозом может определяться болезненное напряжение мышц, ответственных за движения в коленном суставе [25, 26]. С гипертонусом отдельных мышц и нарушением баланса между работой мышц-антагонистов также может быть связано появление такого нередкого симптома, как ощущение «нестабильности» в пораженном суставе.

Патологическое напряжение мышц имеет значение и в патогенезе РПОМТ, например при хронической боли в области плеча, связанной с поражением структур вращающей манжеты [27, 28].

Локальное воспаление в области прикрепления сухожилий мышц и связок к кости (энтезис), а также воспаление в сопряженных с ними синовиальных сумках, влагалищах, фиброзных каналах, нередко сопровождается болезнью суставов и позвоночника. Область энтезиса представляет собой сложное анатомическое образование, в котором взаимодействуют ткани разных анатомических структур (связка, хрящ, периост, субхондральная кость, синовия) и активно представлены лимфоидные элементы и иммунокомпетентные клетки. На эту область приходится максимальная нагрузка при физиологических и (особенно) чрезмерных физиологических и нефизиологических усилиях, испытываемых опорно-двигательным аппаратом, и нередко она становится первой «мишенью» повреждения. Поэтому энтезопатия закономерно развивается при острой патологии и хронических заболеваниях, сопровождающихся серьезными биомеханическими расстройствами [29, 30].

При острой и хронической боли в области плеча чаще всего встречаются тендинит и энтезопатия: поражаются сухожилия мышц «ротаторов» плеча (надостная, подостная, подлопаточная и малая круглая), бицепса, а также соответствующих синовиальных сумок, таких как субакромиальная, субдельтовидная и др. [31, 32].

Гонартроз также нередко сопровождается развитием энтезопатии и воспалением синовиальных сумок, которое, правда, может протекать субклинически. Нередко отмечают вовлечение энтезисов коллатеральных связок, бурсит над-, пре- и поднадколенниковой сумки, бурсит «гусиной лапки» и др. [8, 33]. Морфологические данные свидетельствуют о тесной связи между энтезисами и синовиитом, а также о наличии воспалительных изменений в области «синовио-энтезального комплекса» у 85% больных ОА [30].

Микротравматизация связочного аппарата, стабилизирующего позвоночник на сегментарном уровне, играет важную роль в появлении острой боли в спине. Связки испытывают максимальное напряжение и могут травмироваться при нефизиологических движениях и чрезмерной нагрузке. Локальное воспаление, развивающееся на фоне этого повреждения, в дальнейшем становится источником ноцицептивной стимуляции, а при длительном течении процесса — одним из факторов его хронизации. Большое значение в формировании синдрома хронической боли в спине имеет вовле-

чение связанных с ним мышц, в том числе с развитием энтезопатии, например синдрома грушевидной мышцы [34, 35].

Недостаточность антиноцицептивных механизмов рассматривается как важная составляющая патогенеза СМБ. Этот феномен наблюдается при несоответствии между достаточно умеренными структурными изменениями (например, при ОА крупных суставов) и выраженными болевыми ощущениями. По разным данным, до 30% пациентов с хронической СМБ имеют признаки центральной сенситизации — повышенную чувствительность к болевым и неболевым стимулам (гипералгезия и аллодиния), а также типичные для невропатической боли жалобы (боль «жгучая», «режущая», «как удар током» и т. д.) [36–38]. Это, конечно, не истинная невропатическая боль, которая возникает при органическом поражении нервной ткани и, в частности, отмечается при сдавлении седалищного нерва (люмбоишиалгия). Люмбоишиалгия имеет характерную клиническую картину и в ряде случаев (около 5%) сопровождается острой НБС [1]. О наличии феномена центральной сенситизации при хронической СМБ можно говорить лишь тогда, когда отсутствует поражение нервной системы, связанное с основным заболеванием или коморбидной патологией (например, сахарным диабетом).

Таким образом, развитие СМБ, независимо от ее этиологии, определяется несколькими взаимовлияющими патогенетическими механизмами: локальным воспалением, энтезопатией, мышечным спазмом, дисфункцией ноцицептивной системы. Их выделение имеет принципиальное значение для выбора основных «мишеней» фармакотерапии [1, 9, 10].

Как было отмечено выше, важнейшим элементом патогенеза СМБ и главным «пусковым фактором», который приводит в действие многие другие механизмы развития и хронизации боли, вызывая, в частности, периферическую и центральную сенситизацию, является локальное воспаление. Поэтому «базовым» средством для лечения СМБ следует считать противовоспалительные средства.

Это определяет ведущую роль НПВП при симптоматической анальгетической терапии у пациентов с ОА, НБС и РПОМП. Как известно, НПВП представляют собой весьма обширную группу препаратов, основной фармакологический эффект которых определяется блокадой ЦОГ2 и снижением синтеза ПГ в области тканевого повреждения и воспаления. НПВП обладают обезболивающей, противовоспалительной и жаропонижающей активностью, а по своим потребительским качествам являются наиболее удобным средством для купирования симптомов, связанных с поражением органов опорно-двигательного аппарата [1, 39].

Наличие у НПВП противовоспалительного эффекта особенно важно при острой боли, связанной с повреждением и воспалением. Противовоспалительный потенциал определяет преимущество НПВП перед парацетамолом и опиоидными препаратами [1, 39–41].

Симптоматический эффект НПВП четко доказан при ОА, НБС и РПОМТ. Так, сравнительный обезболивающий потенциал НПВП при ОА был изучен в ходе метаанализа 65 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших 14 060 больных. Средний уровень снижения боли (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ) при использовании НПВП составил 10,2 мм, опиоидов — 10,5 мм, парацетамола — 4,2 мм, а при внутрисуставном введении ГК — 14,5 мм. Как видно, НПВП по эффективности не уступали

опиоидам (при этом частота отмен из-за побочных эффектов при использовании последних достигала 24–50%) и значительно превосходили парацетамол [42].

Эффективность НПВП при НБС подтверждена в метаанализе 65 РКИ (n=11 237). НПВП при острой и хронической НБС оказались достоверно эффективнее, чем плацебо (ПЛ), как в отношении купирования боли, так и улучшения функции. При этом существенной разницы в лечебном действии различных НПВП — селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ2 — не отмечено [43].

Анальгетическая эффективность этих препаратов при РПОМТ показана в метаанализе 12 РКИ. При терапии НПВП отличие от ПЛ по снижению уровня боли в покое суммарно составило 2,69 см (95% ДИ 1,96–3,41) по 10-сантиметровой ВАШ. При кратковременном наблюдении (до 4 нед) НПВП не уступали по анальгетическому эффекту локальной инъекции ГК, правда, их влияние на восстановление функции было значительно меньше [44].

Целесообразность применения НПВП указана в международных рекомендациях по лечению ОА и НБС [11–13]. Однако при назначении НПВП приходится думать не только об их эффективности, но и о нежелательных реакциях (НР), в том числе серьезных, угрожающих жизни осложнениях, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Поэтому проблема контроля безопасности должна считаться кардинальным аспектом рационального применения этого класса анальгетиков [39]. В связи с этим принципиально важен правильный выбор препарата, с учетом возможного риска и наличия коморбидной патологии.

Одним из наиболее удачных препаратов из группы НПВП по соотношению эффективности, относительно низкого риска развития НР и стоимости является ацеклофенак* [45–47]. По используемой в России классификации ацеклофенак относится к неселективным НПВП. Однако, по данным S. Saraf [48], соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ1/ЦОГ2 для ацеклофенака составляет 26: по сути он является более селективным НПВП, чем целекоксиб и нимесулид, у которых данное соотношение равно примерно 7. Преимущественная ЦОГ2-селективность ацеклофенака подтверждена и в исследовании B. Hinz и соавт. [49], которые определяли выраженность блокады ЦОГ2 и ЦОГ1 в нейтрофилах человека под влиянием ацеклофенака 100 мг и диклофенака 75 мг. Было выявлено, что после приема обоих препаратов активность ЦОГ2 была снижена более чем на 97%, в то время как активность ЦОГ1 — на 46 и 82% соответственно.

Ацеклофенак обладает высокой биодоступностью: после перорального приема он практически полностью всасывается, а пиковая концентрация в плазме наступает уже через 1–3 ч (в среднем через 1,8 ч). Метаболизм ацеклофенака происходит в печени, его главный метаболит — 4-гидрокси-ацеклофенак, обладающий анальгетическим и противовоспалительным потенциалом. При этом одним из активных метаболитов ацеклофенака является диклофенак. Элиминация ацеклофенака происходит быстро, уже через 4 ч половина препарата покидает организм, причем 70–80% экскретируется с мочой, а примерно 20% попадает в фекалии. В синовиальной жидкости концентрация препарата составляет 50% от его концентрации в плазме [47, 48].

Кроме блокады ЦОГ2 (основной фармакологический эффект препарата), он может влиять на синтез важнейших цитокинов, таких как ИЛ1 и ФНО α . Кроме того, он подавляет процесс ИЛ1-ассоциированной активации металлопротеиназ, это наряду с другими факторами объясняет положительное действие ацеклофенака на синтез протеогликанов суставного хряща. Данное свойство относится к главным достоинствам ацеклофенака и является веским доводом в пользу его применения у больных ОА [47, 48].

Позитивное влияние ацеклофенака на суставной хрящ подтверждено в ряде исследований. Так, J. Dingle [50] предпринята оценка действия 13 различных НПВП на состояние хрящевой ткани на основании анализа 650 проб, взятых у больных с ОА и 180 лиц без патологии суставов (контроль). У ряда препаратов, таких как индометацин, ибупрофен и диклофенак, *in vitro* показано отсутствие положительного действия или даже негативное влияние на суставной хрящ. Однако ацеклофенак не только не усиливает деструкции хряща, но и, напротив, способствовал его активному восстановлению, подавляя катаболические процессы.

Эти результаты подтверждает исследование L. Blot и соавт. [51], которые изучали биоптаты медиального надмыщелка бедра у 40 пациентов, страдавших выраженным или тяжелым гонартрозом. Проводилась инкубация хрящевой ткани с добавлением меченого глюкозамина в присутствии или отсутствии (контроль) ацеклофенака, мелоксикама и диклофенака. В дальнейшем определяли концентрацию маркеров хрящевого метаболизма (хондроитин и гиалуроновая кислота). Установлено, что ацеклофенак и мелоксикам оказывали достоверное стимулирующее влияние на метаболизм хряща.

Эффективность ацеклофенака в качестве анальгетического и противовоспалительного средства подтверждена в метаанализе 13 РКИ с активным контролем, суммарно включавших 3574 больных, а также в серии наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований (всего 142 746 пациентов). Отчетливо доказана эффективность ацеклофенака для купирования боли у пациентов с ревматическими заболеваниями и другими патологическими процессами, а также для улучшения функции и повышения активности при ОА и НБС. Подтверждено позитивное влияние препарата на число воспаленных суставов и утреннюю скованность при ревматоидном артрите (РА) и анкилозирующем спондилите (АС). По обезболивающему и противовоспалительному действию ацеклофенак не уступал диклофенаку, кетопрофену, ибупрофену и напроксену или превосходил их [52].

Серьезным подтверждением высокого анальгетического потенциала ацеклофенака являются исследования, в которых его назначали в качестве обезболивающего средства после стоматологических манипуляций. Так, в 2 недавних РКИ продемонстрирована большая эффективность и лучшая переносимость ацеклофенака в сравнении с диклофенаком [53, 54].

Подавляющее число работ, в которых изучали эффективность и переносимость ацеклофенака, проведено у больных ОА: ацеклофенак успешно выдержал сравнение с парацетамолом, пироксикамом, напроксеном и диклофенаком.

В 6-недельном РКИ, проведенном E. Batlle-Gualda и соавт. [55], сравнивалась эффективность ацеклофенака 200 мг/сут и парацетамол 3 г/сут у 168 больных ОА. Показа-

*Аэргал®.

но достоверное преимущество ацеклофенака: уменьшение выраженности боли (по ВАШ) было больше на 7,6 мм, индекса Лекена на 1,6, а отсутствие эффекта отмечалось лишь у 1 больного (у 8 при приеме парацетамола); $p=0,001$. При этом переносимость ацеклофенака и парацетамола не различалась: суммарное число побочных эффектов составило 29 и 32% соответственно.

D. Ward и соавт. [56] в 12-недельном РКИ оценивали влияние ацеклофенака 200 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут на основные симптомы у 397 больных ОА. Ацеклофенак оказался эффективнее: значимое облегчение суставной боли ($>50\%$ в сравнении с исходным уровнем) отмечено у 71 и 59% больных ($p=0,005$) соответственно. При этом осложнения со стороны ЖКТ достоверно реже возникали при приеме ацеклофенака.

Близкое по количеству обследованных ($n=374$) и длительности наблюдения РКИ проведено D. Kognasoff и соавт. [57]. Было показано, что ацеклофенак 200 мг столь же эффективен, как и напроксен 1000 мг/сут, в отношении выраженности боли и нарушения функции у больных гонартрозом. Побочные эффекты при приеме ацеклофенака возникали реже — у 12,6 и 16,3% больных соответственно.

Perez Busquier M. и соавт. [58] в 2-месячном исследовании сопоставляли эффективность и безопасность ацеклофенака 200 мг/сут и пироксикама 20 мг/сут у 240 больных ОА. Лечебное действие препаратов не различалось. В то же время переносимость ацеклофенака была существенно лучше: диспепсия возникла у 24 и 33 больных, при этом у 7 больных, получавших пироксикам, НР явились причиной отмены терапии, а у 1 развилось опасное желудочно-кишечное кровотечение. В то же время на фоне приема ацеклофенака серьезных осложнений не отмечено.

В одном из последних масштабных РКИ, подтверждающих преимущества ацеклофенака в сравнении с традиционными НПВП, сравнивали эффективность и безопасность 6-недельного применения ацеклофенака и диклофенака у 591 больного ОА. Суммарная частота побочных эффектов со стороны ЖКТ составила 28,1% в группе ацеклофенака и 37,9% в группе препарата сравнения ($p=0,014$); соответственно, меньше оказалась и потребность в гастропротективных препаратах: 28,2 и 33,7% [59].

Ацеклофенак успешно используется у больных РА. E. Martin-Mole и соавт. [60] оценивали эффективность ацеклофенака 200 мг/сут и кетопрофена 200 мг/сут у 169 пациентов с РА. Оба препарата обеспечили уменьшение боли и улучшение самочувствия. Кроме того, отмечалось достоверное уменьшение числа воспаленных суставов (снижение индекса Ричи) и длительности утренней скованности. При этом лечебное действие ацеклофенака оказалась несколько выше. Так, в группе ацеклофенака прием препарата был прекращен из-за неэффективности лишь у 4 больных, в то время как в группе кетопрофена — у 7. Важно, что ацеклофенак продемонстрировал лучшую переносимость: побочные эффекты стали причиной его отмены у 2 больных против 11 пациентов, получавших кетопрофен.

Весьма показательна работа M. Schaltenkircher и соавт. [61], которые сравнивали ацеклофенак 200 мг/сут и диклофенак 150 мг/сут у 227 больных с острой НБС. Через 10 дней терапии уровень боли снизился примерно одинаково: -61,6 и -57,3 мм (по ВАШ) соответственно. Однако полное купирование боли отмечалось у 6 пациентов, принимавших аце-

клофенак, и лишь 1 пациента, принимавшего диклофенак. Побочные эффекты реже регистрировались в группе ацеклофенака, чем в группе диклофенака — в 14,9 и 15,9% случаев соответственно.

Важнейшим подтверждением терапевтических возможностей ацеклофенака стала масштабная европейская программа оценки удовлетворенности врачей и пациентов исходом обезболивающей терапии. В это исследование было включено 23 407 больных из Австрии, Бельгии, Голландии и Греции, которые испытывали боль вследствие ревматических заболеваний (РА, ОА, АС и НБС), травм или перенесенной операции. Более половины пациентов были недовольны эффектом предшествующей терапии НПВП, что и явилось причиной перевода их на ацеклофенак. Продолжительность лечения и число визитов определялись лечащими врачами исходя из индивидуальной клинической ситуации. В конце периода наблюдения 85% пациентов оценили терапевтическое действие ацеклофенака как «очень хорошее», 32% сообщили о полном прекращении боли. При этом число пациентов, которые на момент включения в исследование оценивали боль как «тяжелую», сократилось с 41 до 2% [62].

Одновременно с этим исследованием в Великобритании проведено масштабное 12-месячное исследование SAMM. Ацеклофенак в дозе 200 мг/сут был назначен 7890 пациентам с различными ревматическими заболеваниями; контрольную группу составили 2252 пациента, которые получали диклофенак 150 мг/сут. Исследование завершили 27,9 и 27,0% больных, средняя длительность приема НПВП составила около полугода. Полученные данные показали преимущество ацеклофенака: суммарное число осложнений — 22,4 и 27,1% ($p<0,001$), из них со стороны ЖКТ — 10,6 и 15,2% ($p<0,001$). Отмены терапии из-за НР также достоверно реже наблюдались при приеме ацеклофенака — 14,1 и 18,7% соответственно ($p<0,001$). Угрожающие жизни осложнения со стороны ЖКТ (кровотечение, перфорация) возникли лишь у небольшого числа пациентов — у 7 при использовании ацеклофенака и у 4 при терапии диклофенаком (различия недостоверны) [63].

Имеются данные, что ацеклофенак оказывает минимальное повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ. В ряде работ, правда, достаточно кратковременных и небольших, показано достоверно меньшее число эндоскопических изменений, возникающих на фоне приема этого препарата, в сравнении с другими НПВП [47, 48]. Так, A. Yanagawa и соавт. [64] изучили влияние приема ацеклофенака, диклофенака и ПЛ на слизистую оболочку желудка у 30 здоровых добровольцев. При эндоскопическом контроле у 8 добровольцев, получавших ацеклофенак, не выявлено видимых изменений и лишь у 2 отмечено появление эрозий. Аналогичная картина наблюдалась у получавших ПЛ. В подгруппе диклофенака изменения отсутствовали лишь у 4 добровольцев, в остальных случаях выявлены изменения разной степени тяжести, в том числе в 2 — множественные (более 10) эрозии и язва.

По расчетам M. Grau [65], ulcerогенный потенциал ацеклофенака соответственно в 2, 4 и 7 раз меньше, чем у напроксена, диклофенака и индометацина. Механизм лучшей ЖКТ-переносимости ацеклофенака до конца неясен — некоторые ученые связывают его с отсутствием влияния на синтез ряда естественных компонентов защитного слоя

слизистой оболочки желудка, таких как гексозамин, а также с усилением кровотока в подслизистом слое ЖКТ.

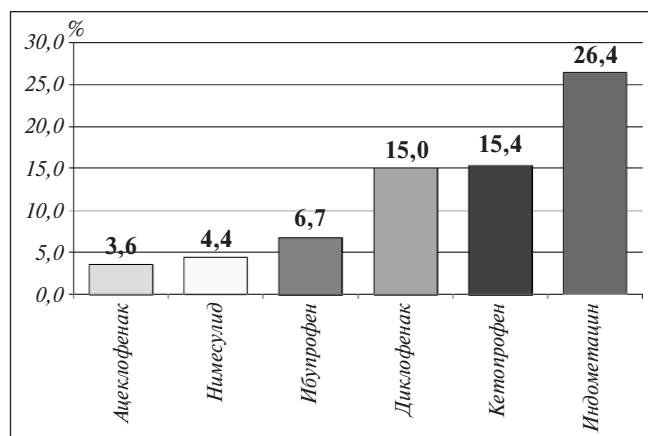
Еще одним подтверждением клинических достоинств ацеклофенака стало исследование АЭРОПЛАН (Анализ Эффективности и Риска Осложнений При Лечении артрита Ацеклофенаком и Нимесулидом). Нимесулид в качестве препарата контроля был выбран из-за своей популярности и репутации эффективного анальгетика, обладающего хорошей переносимостью. Исследуемую группу составили 60 больных РА, период лечения — 4 нед. Для определения осложнения со стороны ЖКТ всем больным до и после курса терапии выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Кроме того, для изучения влияния приема НПВП на динамику артериального давления (АД) всем больным проводилось суточное мониторирование АД [66].

Согласно полученным результатам, оба препарата продемонстрировали хороший терапевтический эффект: так, на фоне приема ацеклофенака боль в среднем уменьшилась на 29,8%, нимесулида — на 28,5% в сравнении с исходным уровнем (по ВАШ). ЖКТ-безопасность ацеклофенака оказалась несколько лучше. Так, на фоне приема этого препарата эндоскопические изменения (единичные эрозии) были выявлены у 5 (18%) больных, в контрольной группе ухудшение эндоскопической картины наблюдалось у 7 (25%) пациентов, причем у одного больного развилась язва, а у другой — множественные эрозии. При этом суммарное число больных с каким-либо ЖКТ-осложнением (диспепсия + бессимптомные эндоскопические изменения) в группе ацеклофенака оказалось достоверно меньшим: 32,1 и 46,4% ($p=0,0408$). Оба препарата не оказывали существенного негативного влияния на уровень АД [66].

Недавно опубликованы данные российского ретроспективного исследования, в котором изучалась частота выявления язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с ревматическими заболеваниями, регулярно принимающих различные НПВП, в основном нимесулид, диклофенак, индометацин, кетопрофен, ибупрофен и ацеклофенак. Исследуемую группу составили 1864 больных, которым в 2011–2013 гг. в клинике Научно-исследовательского института ревматологии была проведена ЭГДС. Частота выявления язв при использовании ацеклофенака оказалась наименьшей (см. рисунок) [67].

Важнейшим подтверждением низкого риска ЖКТ-осложнений при использовании ацеклофенака стала работа J. Castellsague и соавт. [68]. Авторы провели метаанализ 28 эпидемиологических исследований, выполненных с января 1980 по май 2011 г., в которых оценивался относительный риск развития ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВП. Согласно суммарным данным, ацеклофенак характеризовался наименьшим (!) относительным риском: ОШ 1,43 (0,65–3,15), таким же, как селективный ЦОГ2-ингибитор целекоксиб, — 1,45 (1,17–1,81). Опасность развития ЖКТ-осложнений была отчетливо выше при использовании ибупрофена (1,84; 1,54–2,20), диклофенака (3,34; 2,79–3,99), мелоксикама (3,47; 2,19–5,50), нимесулида (3,83; 3,2–4,6), кетопрофена (3,92; 2,70–5,69), напроксена (4,1; 3,22–5,23) и индометацина (4,14; 2,19–5,90).

Данные о влиянии ацеклофенака на ССС противоречивы: исследований, в которых изучался этот вопрос, очень мало, а эпидемиологические работы основаны на ограниченном материале [69]. В связи с этим интересны данные



Частота выявления язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки у 1864 больных с ревматическими заболеваниями, получающих разные неселективные НПВП (данные ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за 2011–2013 гг.) [67]

эпидемиологического исследования (по типу случай-контроль), проведенного финскими учеными А. Helin-Salmivaara и соавт. [70]. Они оценивали относительный риск кардиоваскулярных катастроф при использовании различных неселективных НПВП на основании информации о 33 309 случаях развития инфаркта миокарда (соответствующий по полу и возрасту контроль составили 138 949 лиц). При использовании ацеклофенака установлен более низкий риск развития инфаркта миокарда — ОР 1,23 (0,97–1,62), чем при терапии индометацином — 1,56 (1,21–2,03), ибупрофеном — 1,41 (1,28–1,55) и диклофенаком — 1,35 (1,18–1,54).

В России и странах СНГ ацеклофенак проходил серьезную проверку в серии клинических испытаний и получил высокую оценку ведущих экспертов [71–75].

Важным аспектом, определяющим успешность препарата, следует считать наличие удобной лекарственной формы [76, 77]. Хорошо известным способом повышения биодоступности и переносимости (за счет снижения контактного раздражающего действия) НПВП при пероральном применении является использование их в виде раствора или суспензии. Ацеклофенак в настоящее время доступен в России и в форме саше — порошка для приготовления суспензии, обладающей более совершенными фармакодинамическими свойствами. По данным Е.П. Шараповой и соавт. [78], эта лекарственная форма обеспечивает быстрое и значимое уменьшение боли и может считаться более приемлемой для больных, имеющих ограничения для использования таблетированных форм НПВП.

Таким образом, НПВП — важнейший инструмент комплексной анальгетической терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата. Необходимость их применения определяется ключевой ролью воспалительного процесса в развитии и хронизации СМБ. Выбор конкретного лекарства зависит от соотношения эффективности и риска осложнений. Это соотношение представляется одним из наиболее удачных у ацеклофенака. По данным клинических исследований, он не уступает таким препаратам, как диклофенак, кетопрофен и нимесулид, и в то же время обладает очевидным преимуществом в отношении переносимости и относительно низкого риска серьезных осложнений со стороны ЖКТ.

1. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (a practical manual for doctors)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.]
2. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003;81(9):646–56. Epub 2003 Nov 14.
3. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006 May;10(4):287–333. Epub 2005 Aug 10.
4. Насонова ВА, Фоломеева ОМ, Эрлес ШФ. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики. Терапевтический архив. 2009;(6):5–10. [Nasonova VA, Folomeeva OM, Erdes ShF. Rheumatic diseases in the Russian Federation in the beginning of the XXI century through the eyes of statistics. *Terapevticheskii arkhiv.* 2009;(6):5–10. (In Russ.)].
5. Балабанова РМ, Эрлес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–4. [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(2):120–4. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-120-124>
6. Каратеев АЕ. Болезни костно-мышечной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии и мнение специалистов об эффективности НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). *Consilium medicum.* 2013;(9):95–100. [Karateev AE. Diseases of the musculoskeletal system in practice of 2102 doctors of different specialties: the structure of pathology and the opinions of experts about the effectiveness of NSAIDs (preliminary data from epidemiological study CORONA-2). *Consilium medicum.* 2013;(9):95–100. (In Russ.)].
7. Staud R. Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep.* 2011 Dec;13(6):513–20. doi: 10.1007/s11926-011-0206-6.
8. Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Sep;17(5):624–8.
9. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician.* 2013 Jun 1;87(11):766–72.
10. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009 May-Jun;31(3):206–19. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2008.12.006. Epub 2009 Mar 4.
11. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Mar;22(3):363–88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
12. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Dec;44(3):253–63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
13. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010 Dec;19(12):2075–94.
14. Andersen JC. Is immediate imaging important in managing low back pain? *J Athl Train.* 2011 Jan-Feb;46(1):99–102. doi: 10.4085/1062-6050-46.1.99.
15. Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo RA. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009 Feb 7; 373(9662):463–72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60172-0.
16. Jarvik J, Gold L, Comstock B, et al. Association of Early Imaging for Back Pain With Clinical Outcomes in Older Adults. *JAMA.* 2015 Mar 17;313(11):1143–53. doi: 10.1001/jama.2015.1871.
17. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S, Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004 Oct 1;29(19):2091–5.
18. Genevay S, Finckh A, Payer M, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008 Sep 1;33(19):2041–6. doi: 10.1097/BRS.0b013e318183bb86.
19. Walsh D, Bonnet C, Turner E, et al. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Jul;15(7):743–51. Epub 2007 Mar 21.
20. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum.* 2001 Jun;44(6):1237–47.
21. Alvarez-Soria MA, Largo R, Santillana J, et al. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann Rheum Dis.* 2006 Aug;65(8):998–1005. Epub 2006 Feb 13.
22. McCarberg BH, Ruoff GE, Tenzer-Iglesias P, Weil AJ. Diagnosis and treatment of low-back pain because of paraspinal muscle spasm: a physician roundtable. *Pain Med.* 2011 Nov;12 Suppl 4:S119–27. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01253.x.
23. Roland M. A critical review of the evidence for pain-spasm-pain cycle in spinal disorders. *Clin Biomech.* 1986;1:102–109. doi: 10.1016/0268-0033(86)90085-9.
24. Ramsook RR, Malanga GA. Myofascial low back pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2012 Oct;16(5):423–32. doi: 10.1007/s11916-012-0290-y.
25. Fisher NM, Pendergast DR. Reduced muscle function in patients with osteoarthritis. *Scand J Rehabil Med.* 1997 Dec;29(4):213–21.
26. Arokoski MH, Arokoski JP, Haara M, et al. Hip muscle strength and muscle cross sectional area in men with and without hip osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2002 Oct;29(10):2185–95.
27. Blume C, Wang SS. Comparison of changes in supraspinatus muscle thickness in persons with subacromial impingement syndrome and asymptomatic adults. *Physiother Theory Pract.* 2014 Nov;30(8):544–51. doi: 10.3109/09593985.2014.902522. Epub 2014 Mar 28.
28. Silldorff MD, Choo AD, Choi AJ, et al. Effect of supraspinatus tendon injury on supraspinatus and infraspinatus muscle passive tension and associated biochemistry. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Oct 15;96(20):e175. doi: 10.2106/JBJS.M.01315.
29. Millar NL, Hueber AJ, Reilly JH, et al. Inflammation is present in early human tendinopathy. *Am J Sports Med.* 2010;38(10):2085–91. doi: 10.1177/0363546510372613. Epub 2010 Jul 1.
30. Benjamin M, McGonagle D. Histopathologic Changes at «Synovio-Enthesal Complexes» Suggesting a Novel Mechanism for Synovitis in Osteoarthritis and Spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Nov;56(11):3601–9.
31. Gotoh M, Hamada K, Yamakawa H, et al. Interleukin-1-induced glenohumeral synovitis and shoulder pain in rotator cuff diseases. *J Orthop Res.* 2002 Nov;20(6):1365–71.
32. Voloshin I, Gelinas J, Maloney MD, et al. Proinflammatory cytokines and metalloproteinases are expressed in the subacromial bursa in patients with rotator cuff disease. *Arthroscopy.* 2005 Sep;21(9):1076.e1–1076.e9.
33. Felson DT. Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013

- Jan;21(1):10–5. doi: 10.1016/j.joca.2012.09.012. Epub 2012 Oct 4.
34. Tsao H, Tucker KJ, Coppieters MW, Hodges PW. Experimentally induced low back pain from hypertonic saline injections into lumbar interspinous ligament and erector spinae muscle. *Pain*. 2010 Jul;150(1):167–72. doi: 10.1016/j.pain.2010.04.023. Epub 2010 May 26.
35. Panjabi MM. A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction. *Eur Spine J*. 2006 May;15(5):668–76. Epub 2005 Jul 27.
36. Mease PJ, Hanna S, Frakes EP, Altman RD. Pain mechanisms in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. *J Rheumatol*. 2011 Aug;38(8):1546–51. doi: 10.3899/jrheum.100759. Epub 2011 Jun 1.
37. Hochman JR, French MR, Bermingham SL, Hawker GA. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jul;62(7):1019–23. doi: 10.1002/acr.20142.
38. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J. What is the evidence that neuropathic pain is present in chronic low back pain and soft tissue syndromes? An evidence-based structured review. *Pain Med*. 2014 Jan;15(1):4–15. doi: 10.1111/pme.12229. Epub 2013 Oct 4.
39. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации: рациональное использование НПВП в клинической практике. Современная ревматология. 2015;9(1):4–23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN i dr. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>
40. O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009 Nov-Dec;37(6):1789–802.
41. DeLemos BP, Xiang J, Benson C, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther*. 2011 May;18(3):216–26. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181ccc307.
42. Bjordal J, Klovning A, Ljunggren A, Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007 Feb;11(2):125–38. Epub 2006 May 8.
43. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
44. Boudreault J, Desmeules F, Roy JS, et al. The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2014 Apr;46(4):294–306. doi: 10.2340/16501977-1800.
45. Насонова ВА. Ацеклофенак (аэртал) в ревматологической практике. Терапевтический архив. 2005;(5):87–90. [Nasonova VA. Aceclofenac (airtal) in rheumatologic practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2005;(5):87–90. (In Russ.)].
46. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Jun;5(6):1347–57.
47. Reginster JY, Paul I, Henrotin Y. What is the role of aceclofenac in the therapeutic arsenal against chronic osteoarthritis pathologies? *Rev Med Liege*. 2001 Jul;56(7):484–8.
48. Saraf S. Aceclofenac: a potent non-steroidal anti-inflammatory drug. *Latest Rev*. 2006;4(3).
49. Hinz B, Rau T, Auge D, et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin Pharmacol Ther*. 2003 Sep;74(3):222–35.
50. Dingle J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol*. 1999 Jun;58(3):125–9.
51. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol*. 2000 Dec;131(7):1413–21.
52. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351–78.
53. Jyothsna K, Deshpande N, Vijayalakshmi G. Efficacy and safety of diclofenac sodium and aceclofenac in controlling post extraction dental pain: A randomised open label comparative study. *J Pharmacol Toxicol*. 2011;6(5):541–7. DOI: 10.3923/jpt.2011.541.547
54. Chunduri NS, Kollu T, Goteki VR, et al. Efficacy of aceclofenac and diclofenac sodium for relief of postoperative pain after third molar surgery: A randomised open label comparative study. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013 Apr;4(2):144–5. doi: 10.4103/0976-500X.110910.
55. Batlle-Gualda E, Roman Ivorra J, Martin-Mola E, et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Aug;15(8):900–8. Epub 2007 Mar 26.
56. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1995 Nov;14(6):656–62.
57. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler J, Montull E. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1997 Jan;16(1):32–8.
58. Perez Busquier M, Calero E, Rodriguez M, et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1997 Mar;16(2):154–9.
59. Pareek A, Chandurkar N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac with diclofenac: a multicenter, randomized, double-blind study in patients with knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2013 Jul;29(7):849–59. doi: 10.1185/03007995.2013.795139. Epub 2013 Apr 30.
60. Martin-Mola E, Gijon-Banos J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1995;15(3):111–6.
61. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003 May;22(2):127–35.
62. Lemmel EM, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(3):146–53.
63. Haskinsson E., Irani M., Murray F. A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflam*. 2000;17:1–7.
64. Yanagawa A., Kudo T., Shimada J., et al. Endoscopic evaluation of Aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium Diclofenac and Placebo. *Jap J Rheumatol*. 1998;8:249–59.
65. Grau M, Guasch J, Montero JL, et al. Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac. *Arzneimittelforschung*. 1991 Dec;41(12):1265–76.
66. Каратеев АЕ, Денисов ЛН, Маркелова ЕИ и др. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). *Consilium Medicum*. 2013;15(2):52–7. [Karateev AE, Denisov LN, Markelova EI, et al. Results of clinical research AEROPLAN (analysis of the effectiveness and risk of complications in the treatment of the arthritis with aceclofenac and nimesulide). *Consilium Medicum*. 2013;15(2):52–7. (In Russ.)].
67. Каратеев АЕ. Сравнительная оценка влияния нимесулида на верхние отделы желудочно-кишечного тракта. Лечащий

- врач. 2014;(7);51–5. [Karateev AE. Comparative evaluation of the effect of nimesulide on the upper gastrointestinal tract. *Lechashchii vrach*. 2014;(7);51–5. (in Russ.)].
68. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127–46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
69. Garcia-Poza P, de Abajo F, Gil M, et al. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2015 May;13(5):708–18. doi: 10.1111/jth.12855. Epub 2015 Feb 24.
70. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006 Jul;27(14):1657–63. Epub 2006 May 26.
71. Гришаева ГП, Балабанова РМ. Опыт применения аэртала (ацеклофенака) при лечении ревматических заболеваний. *Трудный пациент*. 2005;(2):56–9.
- [Grishaeva GP, Balabanova RM. The experience of using airtal (aceclofenac) in the treatment of rheumatic diseases. *Trudnyi patsient*. 2005;(2):56–9. (In Russ.)].
72. Лила АМ. Применение Аэртала (ацеклофенака) в клинической практике. *Русский Медицинский Журнал*. 2009;(4):291–5. [Lila AM. The experience of using airtal (aceclofenac) in clinical practice. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2009;(4):291–5. (In Russ.)].
73. Насонова ВА, Каратеев АЕ. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака. *Современная ревматология*. 2009;3(3):58–65. [Nasonova VA, Karateev AE. Symptomatic therapy for pain in rheumatic diseases: a place of aceclofenac. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(3):58–65. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2009-560>
74. Замятина ЕА, Багирова ГГ. Применение мелоксикама (мовалиса) и ацеклофенака (аэртала) у лиц пожилого возраста с остеоартрозом. *Известия высших учебных заведений. Приволжский регион. Медицинские науки*. 2012;21(1):40–6. [Zamyatina EA, Bagirova GG. The use of meloxicam (Movalis) and aceclofenac (airtal) in the elderly with osteoarthritis. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Privolzhskii region. Meditsinskie nauki*. 2012;21(1):40–6. (In Russ.)].
75. Мартусевич НА, Алешкевич АИ, Сидоренко ВА, Сергейчик ОВ. Сравнительная оценка эффективности безопасности применения лекарственных средств ацеклофенак (Airtal®) и диклофенак (Diclopol®) у пациентов с гонартрозом I-II рентгенологической стадии. *Медицинские Новости*. 2012;(8):55–8. [Martusevich NA, Aleshkevich AI, Sidorenko VA, Sergeichik OV. Comparative assessment of the efficacy and safety of use of aceclofenac (Airtal®) and diclofenac (Diclopol®) in patients with gonarthrosis of I-II radiographic stages. *Meditsinskie Novosti*. 2012;(8):55–8. (In Russ.)].
76. Pareek A, Chandurkar N, Gupta A, et al. Efficacy and safety of aceclofenac-cr and aceclofenac in the treatment of knee osteoarthritis: a 6-week, comparative, randomized, multicentric, double-blind study. *J Pain*. 2011 May;12(5):546–53. doi: 10.1016/j.jpain.2010.10.013. Epub 2011 Feb 1.
77. Moon YW, Kang SB, Kim TK, Lee MC. Efficacy and Safety of Aceclofenac Controlled Release in Patients with Knee Osteoarthritis: A 4-week, Multicenter, Randomized, Comparative Clinical Study. *Knee Surg Relat Res*. 2014 Mar;26(1):33–42. doi: 10.5792/ksrr.2014.26.1.33. Epub 2014 Feb 27.
78. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ и др. Применение новых форм ацеклофенака при остеоартрозе в реальной клинической практике. *Современная ревматология*. 2014;8(1):73–6. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. The use of new aceclofenac dosage forms in patients with osteoarthritis in real-life clinical practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):73–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-73-76>

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.